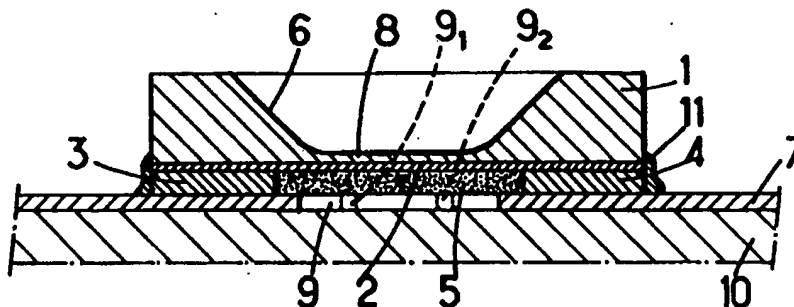




## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>F15C 5/00, A61M 37/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 98/22719</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 28 mai 1998 (28.05.98)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR97/02101 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 20 novembre 1997 (20.11.97) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 96/14230 21 novembre 1996 (21.11.96) FR 97/06613 29 mai 1997 (29.05.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABO- RATOIRES D'HYGIENE ET DE DIETETIQUE (L.H.D.) [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> ROSSI, Car- ole [FR/FR]; Résidence Hamamélis, 31, chemin des manges-pommes, F-31520 Ramonville (FR). MILLOT, Philippe [FR/FR]; 3, allée de l'Ormerie, F-21490 Orgeux (FR). ESTEVE, Daniel [FR/FR]; 30, rue de la Fontaine des Cerdans, F-31520 Ramonville-Saint-Anne (FR). MIKLER, Claude [FR/FR]; 117, avenue du Drapeau, F-21000 Dijon (FR). TEILLAUD, Eric [FR/FR]; 1, allée Roger Renard, F-21240 Talant (FR). <b>(74) Mandataire:</b> CABINET DE BOISSE; L.A. de Boisse - J.P. Colas, 37, avenue Franklin D. Roosevelt, F-75008 Paris (FR).	<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>	
<b>(54) Title:</b> MINIATURE VALVE FOR FILLING THE RESERVOIR OF AN APPARATUS FOR THE TRANSDERMAL ADMINIS- TRATION OF MEDICINE		
<b>(54) Titre:</b> VANNE MINIATURE POUR LE REMPLISSAGE DU RESERVOIR D'UN APPAREIL D'ADMINISTRATION TRANS- DERMIQUE DE MEDICAMENT		
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns a miniature valve for filling the reservoir of an apparatus for the transdermal administration of a medicine comprising a) a substrate (1), b) a fuel charge (5) arranged on the substrate (1) opposite the passage to be opened through it, c) an electric resistor (2) placed in contact with the fuel charge (5) so that the supply of this resistor (2) with a predetermined electric energy ensures the combustion of the charge (5) and the opening of the passage (8'), by local rupture of said substrate (1) under the pressure of the fuel gases of the charge (5). The invention is useful for filling a medicine reservoir of an apparatus for the transdermal administration of this medicine aided by ionophoresis.</p>		
<b>(57) Abrégé</b> <p>Elle comprend: a) un substrat (1), b) une charge (5) d'un matériau combustible disposée sur le substrat (1) en regard d'un passage à ouvrir à travers celui-ci, c) une résistance électrique (2) placée au contact de la charge combustible (5) de manière que l'alimentation de cette résistance (2) avec une énergie électrique prédéterminée assure la combustion de la charge (5) et l'ouverture du passage (8'), par rupture locale dudit substrat (1) sous la pression des gaz de combustion de la charge (5). Application au remplissage d'un réservoir de médicament pour appareil d'administration transdermique de ce médicament assistée par ionophorèse.</p>		



# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

VANNE MINIATURE POUR LE REMPLISSAGE DU RESERVOIR D'UN APPAREIL D'ADMINISTRATION TRANS-  
DERMIQUE DE MEDICAMENT

La présente invention est relative à une vanne miniature, à un dispositif de remplissage d'un réservoir  
5 comprenant une telle vanne et à un procédé de fabrication de ladite vanne. La présente invention est aussi relative à un appareil d'administration transdermique de médicament comprenant un tel dispositif de remplissage d'un réservoir avec une solution d'un principe actif à administrer.

10 De manière générale, pour administrer un médicament par voie transdermique, on applique un réservoir contenant un principe actif contre la peau du patient, ce réservoir étant couramment constitué par une couche d'un produit hydrophile tel qu'un hydrogel, portée par un support  
15 convenable. Quand l'administration de médicament est assistée par ionophorèse, le principe actif est en solution ionique. La solution ionique est conservée dans une poche que l'on vide dans le réservoir, immédiatement avant l'administration. Cette procédure est rendue nécessaire par  
20 le fait que la solution perd sa stabilité dans l'hydrogel constituant le réservoir et ne peut donc être chargée dans celui-ci ab initio.

Se pose alors le problème du vidage de la poche de solution ionique de principe actif dans le réservoir. Pour  
25 ce faire on a conçu divers moyens mécaniques tels que, par exemple, un moyen du type seringue dans lequel l'actionnement d'un piston chasse la solution ionique de la seringue pour l'injecter dans le réservoir. On a conçu aussi des poches souples à ouverture par piqure ou  
30 déchirure et vidage dans le réservoir par l'effet d'une pression exercée sur la poche.

Il apparaît ainsi que, quels que soient les moyens employés pour vider la poche de solution ionique dans le réservoir, ces moyens exigent une intervention humaine, ce  
35 qui est peu pratique, et ne se prêtent pas à un

déclenchement automatique, immédiatement avant le début d'un traitement. Par ailleurs, les moyens mécaniques évoqués ci-dessus sont sujets à des déficiences en matière d'étanchéité et n'assurent pas toujours un vidage complet 5 de la poche dans le réservoir.

On sait par ailleurs que l'administration transdermique de médicament assistée par ionophorèse fait souvent appel à un matériel qui prend la forme d'un bracelet porté par un patient, ce bracelet portant tous les 10 organes nécessaires à cette administration, de manière à assurer l'autonomie du patient. Le bracelet porte ainsi, outre le réservoir appliqué sur la peau de ce dernier, des électrodes, des moyens électroniques de commande de ces électrodes et une pile d'alimentation électrique de ces 15 moyens, contenant donc une quantité d'énergie électrique limitée. Il serait souhaitable que le vidage, évoqué plus haut, de la solution ionique dans le réservoir, ou "hydratation" du réservoir, soit commandé par les moyens électroniques présents dans le bracelet de manière à 20 automatiser ce vidage préalablement à un traitement, sans que cette fonction supplémentaire de ces moyens n'entraîne une consommation d'énergie électrique que la pile ne pourrait supporter.

La présente invention a précisément pour but de 25 réaliser une vanne miniature propre à assurer ladite "hydratation" du réservoir de manière automatique, sous la commande desdits moyens électroniques, et ce pour une dépense d'énergie électrique aussi minime que possible, non susceptible d'altérer le fonctionnement du matériel 30 portatif utilisé pour une administration transdermique assistée par ionophorèse.

La présente invention a aussi pour but de réaliser une telle vanne qui permette d'éliminer les problèmes d'étanchéité et de vidage incomplet de la poche, qui

affectent parfois les moyens mécaniques d'hydratation de réservoir utilisés dans la technique antérieure.

La présente invention a encore pour but de réaliser une telle vanne qui puisse être fabriquée industriellement 5 avec un taux de malfaçon très faible, voire nul.

On atteint ces buts de l'invention, ainsi que d'autres qui apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre, avec une vanne miniature comprenant a) un substrat, b) une charge d'un matériau combustible disposé 10 sur le substrat en regard d'un passage à ouvrir à travers celui-ci, c) une résistance électrique placée au contact de la charge combustible de manière que l'alimentation de cette résistance avec une énergie électrique prédéterminée assure la combustion de la charge et l'ouverture du 15 passage, par rupture locale dudit substrat sous la pression des gaz de combustion de la charge.

Comme on le verra dans la suite, en plaçant une pluralité de telles vannes entre une poche d'une solution de principe actif et un réservoir à charger avec cette 20 solution, on dispose de moyens permettant un déclenchement automatique de l'hydratation du réservoir, immédiatement avant un traitement, sans aucune intervention humaine, par une simple commande électronique de l'ouverture de ces vannes.

25 Suivant d'autres caractéristiques de la présente invention, la résistance est filiforme, la charge s'étend sur et au-delà de la résistance, de manière que la chaleur dégagée par la résistance alimentée par une énergie électrique prédéterminée se concentre initialement dans la 30 fraction de la charge qui entoure la résistance. Ladite énergie électrique prédéterminée est inférieure à 10 Joules. Une dépense d'énergie aussi faible ne draine pas sensiblement la charge de la pile d'alimentation d'un appareil portatif d'application transdermique de médicament

assistée par ionophorèse, et est donc compatible avec les autres prélèvements d'énergie à opérer sur cette pile.

Suivant encore une autre caractéristique de la présente invention, la charge et la résistance sont  
5 disposées d'un même côté d'une zone amincie du substrat, l'épaisseur et la surface de cette zone étant choisies pour que la pression des gaz due à la combustion de la charge provoque la fragmentation de cette zone et son ouverture au passage desdits gaz et d'autres fluides éventuels.

10 L'invention permet ainsi de réaliser un dispositif de remplissage d'un réservoir avec un fluide contenu dans une poche adjacente à ce réservoir, comprenant au moins une vanne miniature suivant l'invention, disposée de manière à obturer une communication de fluide prévue entre la poche  
15 et le réservoir, et des moyens pour commander sélectivement l'alimentation de la résistance électrique de la vanne et provoquer ainsi l'ouverture de ladite communication au fluide contenu dans la poche, à travers le passage ouvert dans le substrat de la vanne par la combustion de la charge  
20 qu'elle porte.

Suivant une autre caractéristique de ce dispositif celui-ci comprend en outre au moins une enveloppe souple intérieure à la poche, cette enveloppe enfermant une vanne miniature suivant la présente invention, les moyens de  
25 commande déclenchant sélectivement la combustion de la charge portée par cette vanne de manière à gonfler ladite enveloppe avec le gaz de combustion, pour assister ainsi le vidage de la poche à travers la ou les vannes disposées dans les communications de fluide entre ladite poche et  
30 ledit réservoir.

L'invention fournit aussi un procédé de fabrication de la vanne suivant l'invention, suivant lequel :

a) on recouvre une face sensiblement plane d'un substrat en matériau semi-conducteur avec une couche  
35 d'arrêt d'une solution de gravure dudit matériau,

b) on recouvre cette couche d'arrêt avec au moins une couche d'isolation électrique, quand la couche d'arrêt n'est pas électriquement isolante,

c) on forme sur ladite couche d'isolation électrique  
5 une résistance électrique,

d) on creuse par gravure le substrat, à partir de la face du substrat opposée à celle qui porte ladite résistance, jusqu'à la couche d'arrêt, et

e) on dépose une charge combustible par-dessus la  
10 résistance électrique.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre et à l'examen du dessin annexé dans lequel :

- la figure 1 est une vue perspective schématique  
15 d'une vanne miniature selon la présente invention,

- les figures 2 et 3 sont des vues schématiques en coupe de la vanne de la figure 1, utiles à l'explication du fonctionnement de celle-ci,

- les figures 4 et 5 illustrent une mise en oeuvre  
20 particulière de la vanne miniature selon l'invention, dans une enveloppe gonflable,

- les figures 6 et 7 illustrent schématiquement la structure et le fonctionnement d'un dispositif de remplissage d'un réservoir d'une solution de principe actif, en  
25 vue d'une application transdermique de ce principe actif, comprenant des vannes miniatures suivant l'invention,

- les figures 8A à 8E illustrent les étapes successives d'un procédé de fabrication de la vanne  
30 miniature selon l'invention,

- les figures 9A à 9E illustrent les étapes successives d'une variante du procédé illustré aux figures 8A à 8E.

On se réfère à la figure 1 du dessin annexé où il  
35 apparaît que la vanne miniature selon l'invention prend, à

titre d'exemple illustratif et non limitatif, une forme parallélépipédique. Elle est constituée d'un substrat 1 portant une résistance électrique 2 dont les extrémités sont connectées à des contacts métalliques 3,4, la 5 résistance 2 étant recouverte d'une charge 5 d'un matériau combustible en couche mince, représenté transparent pour la clarté de la figure, entre les contacts 3,4.

Ce matériau doit, pendant sa combustion, former des gaz de combustion nécessaires au fonctionnement de la 10 vanne, comme on le verra plus loin. Toujours à titre d'exemple illustratif et non limitatif, on peut choisir à cet effet un matériau pyrotechnique du type nitrocellulose ou propergol par exemple. On a utilisé avec succès la nitrocellulose de type GB, et plus particulièrement, de 15 type GBPA ainsi qu'un propergol à base de poly(azoture de glycidyle) commercialisés par la société française dite : Société Nationale des Poudres et Explosifs (S.N.P.E.). De telles nitrocelluloses et propergols peuvent être enflammées avec un minimum d'énergie thermique, ce qui les rend 20 particulièrement appropriées à la présente invention, comme on le verra plus loin.

Le substrat 1 de la vanne de la figure 1 peut être réalisé avec un matériau semi-conducteur tel que le silicium, couramment utilisé dans les techniques de 25 fabrication de circuits intégrés. La vanne suivant l'invention peut être fabriquée par ces techniques, comme on l'expliquera en liaison avec les figures 8A à 8E, ce qui permet de lui donner un grand degré de miniaturisation, celui d'une "puce" électronique par exemple, propre à 30 permettre son intégration dans des appareils de faible encombrement tels que les appareils autonomes d'administration transdermique de médicament assistés par ionophorèse, décrits plus loin en liaison avec les figures 6 et 7.



Sur la figure 1 il apparaît encore que le substrat 1 de la vanne est creusé d'un cratère pyramidal tronqué 6, à partir de sa face 1', parallèle et opposée à celle (1'') qui porte la résistance 2, le fond de ce cratère étant  
5 constitué par une membrane ou zone amincie 8 du substrat 1, accolée à cette résistance. Comme on le verra plus loin, l'épaisseur de cette zone amincie 8 doit être suffisamment faible pour que cette zone se rompt sous la pression des gaz dégagés par la combustion de la charge 5, déclenchée  
10 par chauffage à l'aide de la résistance 2 placée sur la zone amincie, du même côté que la charge 5.

On a représenté aux figures 2 et 3 la vanne ou "puce" de la figure 1, montée sur un circuit imprimé 7 propre à faire passer un courant électrique dans la résistance 2,  
15 entre les plots de contact 3 et 4 soudés à des pistes conductrices de ce circuit, d'une manière analogue à celle suivant laquelle les composants électroniques classiques sont montés sur de tels circuits. A l'endroit de la zone amincie 8 du substrat, le circuit 7 est percé d'un trou 9,  
20 ce trou étant lui-même obturé par une couche 10 d'un produit qui, dans l'application à l'administration transdermique de médicament envisagée plus haut peut être un hydrogel, ou un non-tissé, par exemple, à charger avec une solution d'un principe actif contenu dans une poche  
25 communiquant avec le cratère 6 du substrat. La charge 5 de matériau combustible se trouve ainsi disposée entre cette couche 10 et la zone amincie du substrat. Un joint 11 entoure le substrat 1 pour assurer, à la fois, la fixation de ce substrat sur le circuit 7 et l'étanchéité de  
30 l'espace dans lequel est contenue la charge 5.

On remarquera que la résistance 2 (voir figure 1) est de forme allongée ou filiforme et n'est ainsi adjacente qu'à une partie seulement de la charge 5 qui la recouvre.

Grâce au circuit imprimé 7, on peut déclencher  
35 automatiquement le passage d'un courant électrique dans la

résistance 2, sous la commande d'un microprocesseur par exemple, utilisé classiquement par ailleurs pour commander l'exécution d'un programme d'administration d'un médicament.

Le passage du courant dans la résistance provoque, 5 par effet Joule, un dégagement de chaleur qui, grâce à la conductivité thermique faible de la nitrocellulose constituant la charge 5, reste concentré dans cette charge autour de la résistance. Il s'ensuit un fort réchauffement local de la nitrocellulose, ajusté pour assurer l'inflammation 10 de celle-ci. On remarquera qu'ainsi l'inflammation d'une fraction de la nitrocellulose seulement ne requiert qu'une faible quantité d'énergie électrique, ce qui est avantageux quand cette énergie provient d'une pile alimentant par ailleurs l'ensemble d'un appareil portatif d'administration 15 transdermique de médicament assisté par ionophorèse. On réduit ainsi fortement le drainage d'énergie de la pile nécessaire à la mise à feu de la nitrocellulose, alors que ce produit est déjà bien adapté à l'application visée par l'invention, puisqu'il est susceptible de s'enflammer 20 localement à de basses températures, avec propagation immédiate de la combustion dans tout le volume de la charge.

La combustion de la nitrocellulose ayant ainsi dégagé une quantité substantielle de gaz dans un faible volume 25 (celui du trou 9), on peut régler la quantité de nitrocellulose brûlée pour que la pression dans ce trou atteigne une valeur suffisante pour provoquer la rupture et la dislocation (voir figure 3) de la zone amincie 8 du substrat adjacente au trou 9, cette zone amincie 8 étant 30 alors remplacée par un passage 8' qui permet aux gaz formés de s'échapper, comme schématisé par les flèches en traits interrompus. Il permet aussi à un liquide mis en communication avec le cratère 6, de passer à travers le passage 8' et le trou 9, suivant la flèche en trait plein, 35 pour venir ainsi imbiber la couche d'hydrogel 10

constituant un réservoir d'appareil d'administration transdermique de médicament, par exemple.

Le large trou 9 percé dans le circuit 7 peut être remplacé par une pluralité de trous décentrés plus petits 5 9<sub>1</sub>, 9<sub>2</sub>, etc... représentés en trait interrompu à la figure 2, de surface cumulée inférieure à celle du trou 9. On peut suppléer ainsi à une éventuelle fragilité de la couche 10, pour confiner les gaz issus de la combustion de la charge 5.

On a pu réaliser une vanne miniature selon 10 l'invention, sur un substrat de 3mm x 3mm, portant une charge de  $8.10^{-4}$  g de nitrocellulose environ, formant par combustion 8 ml de gaz à une pression suffisante pour détruire une zone amincie 8 de 3 à 5  $\mu$ m d'épaisseur environ, après le passage dans la résistance d'un courant 15 électrique d'une puissance de 1 W pendant 1 seconde.

Il apparaît ainsi que l'invention permet bien d'atteindre les buts annoncés, à savoir fournir une vanne miniature, prenant la forme d'une puce électronique, pouvant être déclenchée automatiquement à l'aide d'un 20 signal électrique de faible puissance, compatible avec celle que peut délivrer une pile électrique d'alimentation d'un appareil électronique portatif, tel qu'un appareil d'administration transdermique de médicament assistée par ionophorèse.

25 On se réfère maintenant aux figures 4 et 5 où on a représenté un agencement particulier de la vanne suivant l'invention, faisant fonction alors de générateur de gaz, utilisable pour forcer un fluide hors d'une poche, cet agencement étant utilisable en particulier dans le 30 dispositif de remplissage de réservoir représenté aux figures 6 et 7 du dessin annexé, comme on le verra plus loin.

A la figure 4 on retrouve la vanne des figures 2 et 3, montée de même sur un circuit imprimé 7. Cette fois-ci, 35 cependant, la charge 5 n'est pas disposée en regard d'un

trou du circuit et cette charge 5 est donc confinée entre la zone amincie 8 du substrat et la surface adjacente du circuit 7, sur laquelle la vanne est fixée par tout moyen convenable, soudure, colle, etc... Une enveloppe gonflable 5 12, une feuille souple de matière plastique, par exemple, soudée sur le circuit 7 à la périphérie de la vanne, enferme celle-ci dans l'espace étanche intérieur à cette enveloppe.

Tout comme pour la vanne des figures 2 et 3, le 10 passage d'un courant dans la résistance 2 provoque par effet Joule l'échauffement local de la charge 5 qui s'enflamme en dégageant une quantité de gaz sous pression calculée pour gonfler cette enveloppe, comme représenté à la figure 5. On remarquera l'absence du joint d'étanchéité 15 11 de la vanne des figures 2 et 3, les gaz dégagés par la combustion pouvant s'échapper de la vanne de tous côtés. L'objectif est d'ici de gonfler l'enveloppe étanche 12, disposition dont l'intérêt apparaîtra lors de la description qui va suivre du dispositif représenté aux 20 figures 6 et 7, conçu pour assurer sélectivement le remplissage automatique d'un réservoir 10 avec un liquide contenu dans une poche 14 adjacente au réservoir.

A titre d'exemple illustratif et non limitatif, le dispositif des figures 6 et 7 fait partie d'un appareil 25 d'administration transdermique de médicament assisté par ionophorèse. Comme on l'a vu plus haut en préambule de la présente description, un tel appareil comprend couramment un ensemble d'électrodes et au moins un réservoir tel que 10 conçu pour s'appliquer sur la peau d'un patient. Une 30 électrode (non représentée) est accolée au réservoir 10 et coopère avec une contre-électrode (non représentée) pour forcer des ions d'un principe actif contenus dans le réservoir 10, à descendre un champ électrique établi entre les électrodes, ces ions passant ainsi sous la peau du 35 patient. L'appareil est portatif et comprend en outre des

moyens électroniques de commande du champ établi entre les électrodes et une pile électrique pour alimenter ces moyens et les électrodes. Tout ceci est bien connu de l'homme de métier et n'exige pas une description plus complète.

5 La vanne suivant l'invention permet de réaliser un tel dispositif pour lequel le chargement ou "l'hydratation" du réservoir 10, une couche d'hydrogel par exemple, avec une solution ionique de principe actif contenue dans une poche 14 adjacente au réservoir 10, est déclenché  
10 automatiquement par les moyens électroniques de commande de l'appareil, avant le commencement du traitement.

Pour ce faire la poche 14 et le réservoir 10 sont fixés sur deux faces opposées d'une feuille 15, souple, susceptible de porter un circuit d'alimentation de vannes  
15 suivant l'invention. Une première vanne 16 est fixée sur la feuille 15, comme la vanne des figures 4 et 5, dans une position centrale, par exemple, à l'intérieur de la poche 14, alors qu'une pluralité d'autres vannes  $17_1, 17_2, \dots 17_i$ , etc... sont montées sur la même feuille autour de la vanne  
20 16, comme la vanne des figures 2 et 3. Une enveloppe souple 18 est soudée à la feuille 15 et à la poche 14 au niveau de leur périphérie commune (voir les figures 6 et 7), les vannes  $17_i$  pinçant en outre l'enveloppe 18 contre la feuille 15, là où elles sont fixées sur cette feuille.

25 Cette dernière porte des pistes conductrices (non représentées) d'alimentation des contacts 3,4 des vannes 16 et  $17_i$ , le passage d'un courant entre ces contacts étant sélectivement commandé par les moyens électroniques évoqués ci-dessus.

30 On comprend que, lorsque ces moyens déclenchent la mise à feu des charges combustibles contenues dans ces vannes, les vannes  $17_i$  ouvrent chacune une communication de fluide, ou passage, entre la poche 14 et le réservoir 10, à travers la zone amincie éclatée d'une vanne et un trou  
35 coaxial percé dans la feuille 15, alors que les gaz dégagés

par la combustion de la charge de la vanne 16 provoque le gonflement de l'enveloppe 18 (voir figure 7). Celle-ci vient occuper une grande partie, voir la totalité du volume intérieur à la poche 14, en chassant la solution ionique 19  
5 contenue dans celle-ci, cette solution étant ainsi forcée dans le réservoir 10 à travers les vannes 17<sub>i</sub> et les trous coaxiaux percés dans la feuille 10, les vannes 17<sub>i</sub> ayant été préalablement ouvertes par des commandes électriques appropriées émises par les moyens électroniques.

10 Ainsi ces moyens, qui commandent l'exécution d'un programme d'administration de médicament après "l'hydratation" du réservoir, déclenchent-ils aussi cette hydratation, préalablement au traitement, sans qu'aucune intervention humaine telle qu'actionnement de seringue, déchirure d'une  
15 enveloppe frangible, etc,... ne soit nécessaire pour assurer l'hydratation. La fiabilité de cette opération en est renforcée. L'étanchéité du matériel utilisé est améliorée du fait qu'aucun perçage ou déchirure d'une enveloppe souple n'est nécessaire pour provoquer  
20 l'hydratation. Le vidage de la poche 14 peut être ajusté par un gonflement précis de l'enveloppe 18, ce qui assure un chargement de l'hydrogel du réservoir avec une quantité bien définie de la solution ionique, assurant la reproductibilité de ce chargement d'un ensemble d'électrodes  
25 à un autre.

On se réfère maintenant aux figures 8A à 8E du dessin annexé pour décrire un procédé de fabrication de la vanne miniature selon l'invention. Celui-ci fait avantageusement appel à des technologies de formation de couches et de  
30 microgravure bien connues dans la fabrication de circuits intégrés, ce qui permet d'assurer une fabrication à bas prix de ces vannes, et une bonne reproductibilité de leurs performances.

On part d'une plaquette de silicium (voir figure 8A)  
35 dont on dope fortement une face pour lui donner une

conductivité de type  $P^{++}$ , sur 2  $\mu m$  environ d'épaisseur, par exemple. Les deux faces de la plaquette sont ensuite isolées électriquement avec des couches de dioxyde de silicium ( $SiO_2$ ) de 0,5  $\mu m$ , elles-mêmes recouvertes de 5 couches de silicium polycristallin (Si poly) de 0,5  $\mu m$  également, dopées N. La couche de silicium polycristallin qui est du même côté du substrat de silicium Si que la couche dopée  $P^{++}$  est ensuite gravée par plasma pour délimiter la résistance filiforme 2 (vue en coupe 10 transversale à la figure 8B).

La résistance est ensuite protégée par une oxydation en surface du silicium polycristallin, qui forme alors une couche superficielle de  $SiO_2$  qui se raccorde, au-delà de la résistance 2, à la couche de  $SiO_2$  sous-jacente (voir figure 15 8C). Des contacts à l'or 3,4 sont formés aux extrémités de la résistance 2 par un procédé de métallisation classique.

Après gravure par plasma d'un masque dans les couches de  $SiO_2$  formées sur l'autre face de la plaquette, et gravure du cratère 6 dans le silicium sous-jacent jusqu'à 20 la couche d'arrêt de gravure constituée par la couche  $P^{++}$ , on découpe la plaquette de silicium suivant les traits de coupe 20,20' pour individualiser la puce représentée au figures 8D et 8E, en plan et en coupe suivant le trait VIII-VIII respectivement. Il reste à déposer au-dessus de 25 la résistance 2, et entre les contacts 3,4, une goutte de nitrocellulose, ou à coller entre ces contacts un élément d'une feuille de nitrocellulose, pour compléter une vanne miniature suivant l'invention avec sa charge combustible.

En variante, la couche dopée  $P^{++}$  et la couche de  $SiO_2$  30 qui la recouvre (voir figure 8A) peuvent être remplacées par une couche unique de  $SiO_2$  prenant la forme d'une membrane de très faible épaisseur. Celle-ci joue alors à la fois le rôle de couche d'arrêt de gravure et de couche d'isolation électrique pour la résistance 2.

On a cependant rencontré des difficultés avec une telle membrane en silice. On a pu observer l'existence, dans une telle membrane, d'une contrainte de compression supérieure à 0,1 GPa. Une telle contrainte peut provoquer  
5 une forte déformation de la membrane. A titre d'exemple, on a pu observer et mesurer une flèche de 40  $\mu\text{m}$  sur une membrane de 1  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Une telle déformation peut provoquer une rupture de la membrane, génératrice de malfaçon dans une fabrication industrielle de masse.

10 On se réfère aux figures 9A à 9E du dessin annexé pour décrire une variante du procédé de fabrication décrit ci-dessus en liaison avec les figures 8A à 8E, cette variante étant propre à permettre une fabrication industrielle de la vanne miniature suivant l'invention,  
15 avec un taux de malfaçon très faible, voire nul.

On part d'une puce de silicium, généralement plane, constituant le substrat 1. On forme sur chacune des deux faces opposées de la puce une couche de silice 22<sub>1</sub>, 22<sub>2</sub> respectivement (voir figure 9A), par exemple par  
20 oxydation thermique du silicium à 1150° C en atmosphère humide. L'épaisseur de la couche de silice est typiquement comprise entre 0,5 et 1,5  $\mu\text{m}$ .

Comme on l'a vu plus haut, on observe dans une telle couche de silice déposée sur un substrat de silicium une  
25 contrainte de compression (de l'ordre de 0,27 GPa) susceptible de déformer et de briser la couche, là où celle-ci est privée de son support de silicium comme c'est le cas dans la zone amincie 8 (voir figure 2).

Suivant la présente invention, on compense  
30 sensiblement les effets de l'existence de cette contrainte de compression en couvrant la couche de silice avec une couche de nitrure de silicium dans laquelle on observe la présence d'une contrainte de tension. En combinant les effets de ces contraintes contraires, on  
35 peut abaisser la contrainte résiduelle s'exerçant dans la



zone amincie 8, jusqu'à un niveau de contrainte non susceptible de déformer ou de rompre cette zone pendant la fabrication de la vanne miniature, ce niveau étant typiquement inférieur à  $\pm 0,1$  GPa, les signes + et - étant attachés à des contraintes de tension et de compression respectivement. Ce résultat peut être obtenu en ajustant convenablement les épaisseurs des deux couches à l'aide de la relation :

$$\sigma_r = \frac{e_{ox} \cdot \sigma_{ox} + e_{nit} \cdot \sigma_{nit}}{e_{ox} + e_{nit}}$$

où  $\sigma_r$ ,  $\sigma_{ox}$ ,  $\sigma_{nit}$  sont, respectivement, la contrainte résiduelle dans la zone amincie, la contrainte compression dans la couche de silice et la contrainte de tension dans la couche de nitrure de silicium, et  $e_{ox}$ ,  $e_{nit}$  les épaisseurs respectives des couches de silice et de nitrure de silicium.

Les contraintes mentionnées ci-dessus peuvent être mesurées à partir des déformations subies par une plaquette de silicium de 7,5 x 7,5 cm du fait du dépôt sur celle-ci d'une des couches mises en jeu.

A l'étape du procédé selon l'invention illustrée à la figure 9B, on forme donc sur les couches 22<sub>1</sub>, 22<sub>2</sub> de silice, des couches 23<sub>1</sub>, 23<sub>2</sub> respectivement de nitrure de silicium.

Celui-ci peut être du nitrure de silicium stoechiométrique  $\text{Si}_3\text{N}_4$ . La couche de  $\text{Si}_3\text{N}_4$  peut être formée par dépôt en phase vapeur à basse pression à 750°C environ à partir de dichlorosilane  $\text{SiH}_2\text{Cl}_2$  et d'ammoniac. On a relevé dans une telle couche des contraintes de tension de l'ordre de 1,2 GPa propres à compenser la contrainte de compression régnant dans la couche de silice adjacente. Cependant, le niveau élevé de cette contrainte est responsable d'une adhérence médiocre de la couche de  $\text{Si}_3\text{N}_4$  sur la couche de silice, qui affecte

défavorablement le taux de malfaçon observé sur une fabrication de masse.

Suivant la présente invention, on améliore considérablement le taux de malfaçon observé en remplacement  
5 la couche de nitrure de silicium stoechiométrique par une couche de nitrure de silicium  $\text{SiN}_x$  dopée en silicium,  $x$  étant inférieur à 1,33. La contrainte de tension (0,6 GPa) observée dans une telle couche est plus faible que celle observée dans le nitrure de silicium stoechiométrique,  
10 ce qui permet d'éliminer le problème d'adhérence évoqué ci-dessus et de porter le taux de malfaçon à un niveau très faible, voire nul.

La formation d'une telle couche de nitrure de silicium enrichi en silicium peut être obtenue par dépôt  
15 en phase vapeur à basse pression, à 750°C environ, à partir d'hydruure de silicium  $\text{SiH}_4$  et d'ammoniac.

Suivant un mode de réalisation préféré de la présente invention, on choisit  $x = 1,2$  environ. La composition de  $\text{SiN}_{1,2}$  peut être déduite d'une mesure de  
20 l'indice de réfraction de la couche par ellipsométrie, à 830 nm.

Après avoir ainsi déposé sur chacune des faces du substrat une couche de silice et une couche de nitrure de silicium, préférentiellement enrichi en silicium, présentant  
25 des épaisseurs prédéterminées à la lumière des considérations présentées ci-dessus, le procédé de fabrication se poursuit par la formation, sur l'une des faces du substrat, d'une résistance filiforme 24 (voir figure 9C) réalisée classiquement par dépôt d'une couche  
30 de silicium polycristallin, puis gravure de cette couche pour délimiter ladite résistance. Celle-ci présente typiquement une section droite de  $0,5 \times 100 \mu\text{m}$  et une longueur de 1,5 mm. Des contacts métalliques (non représentés) sont formés aux extrémités de la résistance  
35 pour permettre l'alimentation électrique de celle-ci,

tout comme les contacts 3,4 de la vanne représentée à la figure 2. La résistance 24 ainsi formée est bien isolée par son support, la couche de nitrure de silicium, qui est un matériau diélectrique.

5 On forme ensuite sur l'autre face du substrat une fenêtre 25 dans les couches 22<sub>2</sub> et 23<sub>2</sub>, par le procédé classique de masquage et de gravure au plasma de CF<sub>4</sub> gazeux. Un cratère 6 analogue à celui représenté à la figure 2 est ensuite creusé à travers la fenêtre 25 à  
10 l'aide d'un produit de gravure anisotropique approprié, tel qu'un hydroxyde de tétraméthylammonium, voir figure 9D. La gravure est arrêtée par la couche de silice 22<sub>1</sub>. La résistance 24 est alors portée par une zone amincie, ou membrane, bi-couche suivant la présente invention  
15 (voir figure 9E).

La vanne miniature est ensuite complétée par le dépôt d'une charge de matériau combustible sur la résistance 24 puis montée sur un circuit imprimé, tout  
20 comme la vanne représentée à la figure 2. A titre d'exemple illustratif et non limitatif, cette charge peut être constituée par un propergol à base de poly(azoture de glycidyle).

On a réalisé des vannes à membrane bi-couche suivant l'invention selon trois configurations différentes, à  
25 savoir :

- 1) une couche de silice de 1  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, associée à une couche de Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> de 0,22  $\mu\text{m}$  ;
- 2) une couche de silice de 0,5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur associée à une couche de SiN<sub>1,2</sub> de 0,22  $\mu\text{m}$  ;
- 30 3) une couche de silice de 1,4  $\mu\text{m}$  d'épaisseur associée, à une couche de SiN<sub>1,2</sub> de 0,6  $\mu\text{m}$  ;

Si le taux de malfaçon observé avec la configuration 1 était encore substantiel, ce taux est tombé à 5 % et 0 % avec les configurations 2) et 3), respectivement.

Il apparaît ainsi que l'association d'une couche de silice et d'une couche de  $\text{SiN}_{1,2}$  permet bien d'atteindre un but essentiel de la présente invention, à savoir une production de vannes miniatures comportant une résistance 5 miniature portée par une membrane de très faible épaisseur, par exemple comprise entre 0,7 et 2  $\mu\text{m}$ , la fabrication de cette membrane pouvant être pratiquée avec un taux de malfaçon très faible, voire nul.

Par ailleurs, les mesures opérées ont montré que les 10 caractéristiques thermiques de la résistance ainsi montée sont très bonnes, celle-ci étant capable de faire monter la température de la charge combustible constituée du propergol précité à 300° avec une puissance électrique inférieure à 1 W appliquée pendant un temps inférieur à 15 200 ms, conformément à un autre but poursuivi par la présente invention.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits et représentés qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemple. C'est ainsi que d'autres matériaux 20 semi-conducteurs pourraient être utilisés en lieu et place du silicium pour constituer le substrat de la vanne, du germanium par exemple. De même des matériaux combustibles autres que la nitrocellulose pourrait constituer la charge combustible, d'autres matériaux "pyrotechniques" par 25 exemple. Des techniques de fabrication autres que celles relevant de la fabrication de circuits intégrés pourraient aussi permettre de réaliser la vanne suivant l'invention.

Egalement, l'invention s'étend à des applications autres que le chargement d'un réservoir en solution ionique 30 de médicament pour application transdermique assistée par ionophorèse. C'est ainsi que l'invention trouve aussi application au chargement d'un réservoir utilisé en administration transdermique passive classique. Elle s'étend plus généralement à toute application dans laquelle 35 on doit provoquer une mise en communication de fluide sans

accès mécanique à la vanne déclenchant cette mise en communication, par exemple dans des implants d'administration sous-cutanée, vasculaire ou musculaire par exemple, de médicaments.

## REVENDEICATIONS

1. Vanne miniature, caractérisée en ce qu'elle comprend a) un substrat (1), b) une charge (5) d'un matériau combustible disposée sur le substrat en regard  
5 d'un passage à ouvrir à travers celui-ci, c) une résistance électrique (2) placée au contact de la charge combustible de manière que l'alimentation de cette résistance avec une énergie électrique prédéterminée assure la combustion de la charge (5) et l'ouverture du  
10 passage (8'), par rupture locale dudit substrat (1) sous la pression des gaz de combustion de la charge (5).

2. Vanne miniature conforme à la revendication 1, caractérisée en ce que la résistance (2) est filiforme, en ce que la charge (5) s'étend sur et au-delà de la  
15 résistance (2), de manière que la chaleur dégagée par la résistance alimentée par ladite énergie électrique prédéterminée se concentre initialement dans la fraction de la charge (5) qui entoure la résistance (2).

3. Vanne miniature conforme à la revendication 2,  
20 caractérisée en ce que ladite énergie électrique prédéterminée est inférieure à 10 Joules.

4. Vanne miniature conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la charge (5) et la résistance (2) sont disposées d'un même côté  
25 d'une zone amincie (8) du substrat (1), l'épaisseur de cette zone étant choisie pour que la pression des gaz dus à la combustion de la charge (5) provoque la fragmentation de cette zone (8) et son ouverture au passage desdits gaz et d'autres fluides éventuels.

30 5. Vanne miniature conforme à la revendication 4, caractérisée en ce que ledit substrat (1) comprend deux faces (1', 1'') sensiblement parallèles, l'une (1') étant creusée d'un cratère central (6) bouché, au niveau de l'autre face (1''), par ladite zone amincie (8).

6. Vanne miniature conforme à la revendication 5, caractérisée en ce que des contacts métalliques (3, 4) sont formés sur ladite autre face (1"), pour l'alimentation de la résistance (2) à partir d'une source d'énergie électrique 5 extérieure.

7. Vanne conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le substrat (1) prend la forme d'une puce en un matériau semi-conducteur, et en ce que ledit cratère (6) et ladite résistance (2) sont 10 formés sur cette puce par microgravure.

8. Vanne conforme à l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la charge combustible est constituée par un matériau du type nitrocellulose ou du type propergol.

15 9. Vanne conforme à la revendication 7, caractérisée en ce que le poids de la charge combustible est de l'ordre de  $10^{-3}$  g.

10. Vanne conforme à la revendication 4, caractérisée en ce que ladite zone amincie (8) dudit 20 substrat (1) qui porte ladite résistance électrique (2) est constituée au moins d'une première couche en silice et d'une deuxième couche, superposée à la première, en nitrure de silicium.

11. Vanne conforme à la revendication 10, caractérisée 25 en ce que la deuxième couche est constituée de nitrure de silicium enrichi en silicium  $\text{SiN}_x$  avec  $x < 1,33$ .

12. Vanne conforme à la revendication 11, caractérisée en ce que  $x = 1,2$  environ.

13. Vanne conforme à la revendication 10, caractérisée 30 en ce que les première et deuxième couches de  $\text{SiO}_2$  et  $\text{Si}_3\text{N}_4$  respectivement, présentent des épaisseurs d'environ  $1\mu\text{m}$  et  $0,22\mu\text{m}$ , respectivement.

14. Vanne conforme à la revendication 12, caractérisée en ce que les première et deuxième couches de  $\text{SiO}_2$  et 35  $\text{SiN}_{1,2}$ , respectivement, présentent des épaisseurs d'environ

0,5  $\mu\text{m}$  et 0,22  $\mu\text{m}$ , respectivement.

15. Vanne conforme à la revendication 12, caractérisée en ce que les première et deuxième couches de  $\text{SiO}_2$  et  $\text{SiN}_{1,2}$ , respectivement, présentent des épaisseurs d'environ 1,4  $\mu\text{m}$  et 0,6  $\mu\text{m}$ , respectivement.

16. Dispositif de remplissage d'un réservoir (10) avec un fluide contenu dans une poche (14) adjacente à ce réservoir, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une vanne miniature ( $17_i$ ) conforme à l'une quelconque des 10 revendications 1 à 15, disposée de manière à obturer une communication de fluide prévue entre la poche (14) et le réservoir (10), et des moyens pour commander sélectivement l'alimentation de la résistance électrique (2) de la vanne et provoquer ainsi l'ouverture de ladite 15 communication au fluide contenu dans la poche (14), à travers le passage ouvert dans le substrat (1) de la vanne par la combustion de la charge (5) qu'elle porte.

17. Dispositif conforme à la revendication 16, caractérisé en ce qu'il comprend une pluralité de vannes 20 miniatures ( $17_i$ ) disposées dans autant de communications de fluide prévues entre la poche (14) et le réservoir (10), l'ouverture de chacune étant déclenchée par lesdits moyens de commande.

18. Dispositif conforme à l'une quelconque des 25 revendication 16 et 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une enveloppe souple (18) intérieure à la poche (14), cette enveloppe (18) enfermant une vanne miniature (16) conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 7, lesdits moyens de commande déclenchant sélectivement 30 la combustion de la charge combustible portée par ladite vanne (16) de manière à gonfler ladite enveloppe (18) avec les gaz de combustion, pour assister ainsi la vidange de la poche (14) à travers la ou les vannes ( $17_i$ ) disposées dans des communications de fluide entre ladite 35 poche (14) et ledit réservoir (10).



19. Appareil d'administration transdermique de médicaments, du type dans lequel une solution de principe actif est initialement contenue dans une poche (14) puis transférée, avant le lancement d'un traitement, dans un 5 réservoir (10) destiné à venir en contact avec la peau d'un patient, caractérisé en ce que ledit dispositif est conforme à l'une quelconque des revendications 16 à 18.

20. Procédé de fabrication d'une vanne conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé 10 par les étapes suivantes :

a) on recouvre une face sensiblement plane d'un substrat (1) en matériau semi-conducteur avec une couche d'arrêt d'une solution de gravure dudit matériau ;

b) on recouvre cette couche d'arrêt avec au moins 15 une couche d'isolation électrique, quand la couche d'arrêt n'est pas électriquement isolante ;

c) on forme sur ladite couche d'isolation électrique une résistance électrique ;

d) on creuse par gravure le substrat (1), à partir 20 de la face (1") du substrat opposée à celle qui porte ladite résistance (2), jusqu'à la couche d'arrêt, et

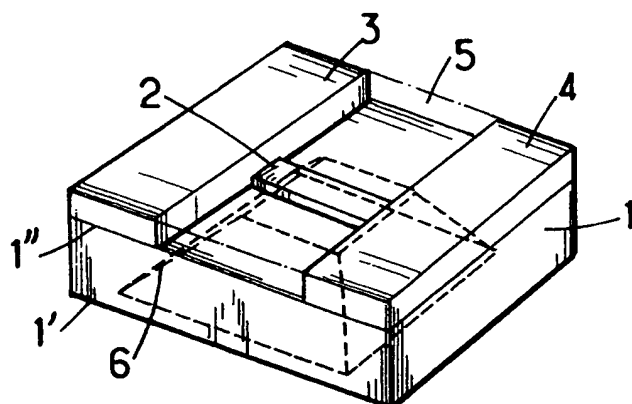
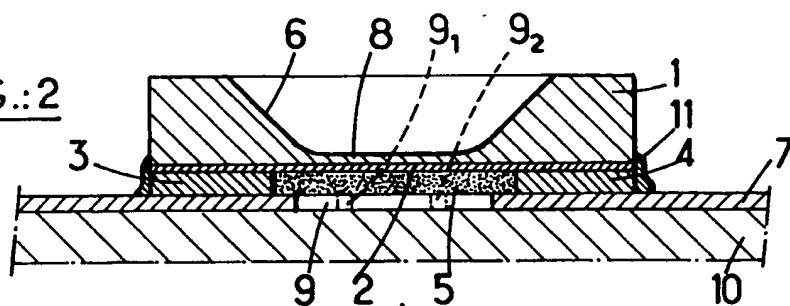
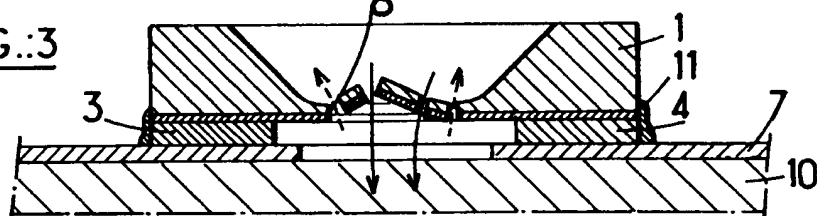
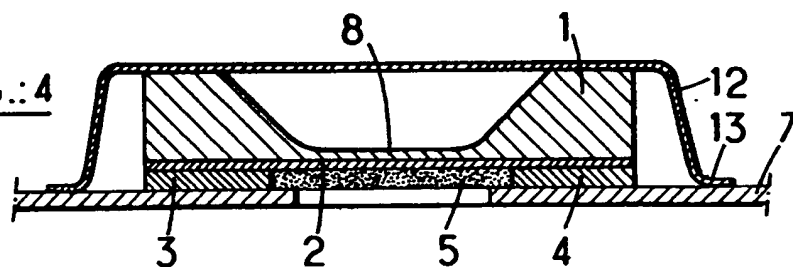
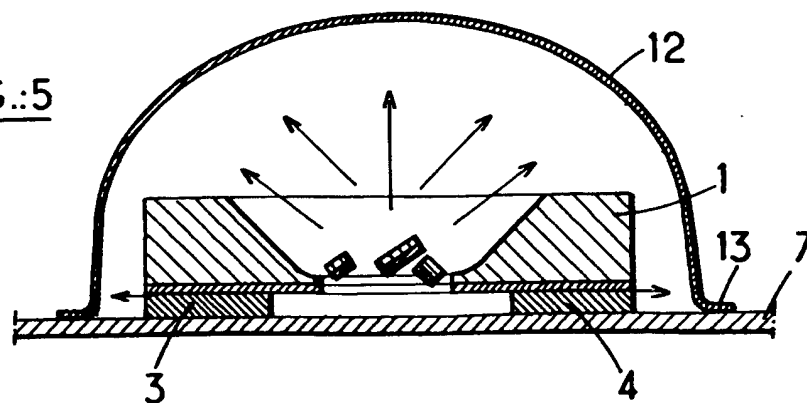
e) on dépose une charge combustible (5) par dessus la résistance électrique (2).

21. Procédé conforme à la revendication 20, 25 caractérisé en ce qu'on utilise du silicium pour constituer le substrat, du polysilicium dopé N pour constituer la couche conductrice, du dioxyde de silicium ( $\text{SiO}_2$ ) pour constituer les couches d'isolation électrique.

22. Procédé conforme à la revendication 20, 30 caractérisé en ce que ladite couche d'arrêt est une couche de silice électriquement isolante, en ce qu'on recouvre la couche de silice avec une couche de nitrure de silicium ( $\text{Si}_3\text{N}_4$ ) et en ce qu'on forme ladite résistance électrique 24 sur ladite couche de nitrure de silicium 35 ( $\text{Si}_3\text{N}_4$ ).

23. Procédé conforme à la revendication 21, caractérisé en ce qu'on forme une couche (23<sub>1</sub>) de nitrure de silicium stoechiométrique Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> par dépôt en phase vapeur à basse pression, à partir de dichlorosilane et 5 d'ammoniac, à 750°C environ.

24. Procédé conforme à la revendication 22, caractérisé en ce qu'on forme une couche (23<sub>1</sub>) de nitrure de silicium SiN<sub>x</sub> enrichi en silicium, par dépôt en phase vapeur à basse pression, à partir d'hydruure de silicium 10 et d'ammoniac, à 750°C environ.

FIG.:1FIG.:2FIG.:3FIG.:4FIG.:5

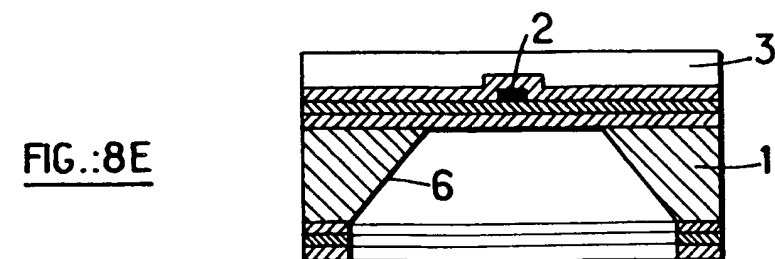
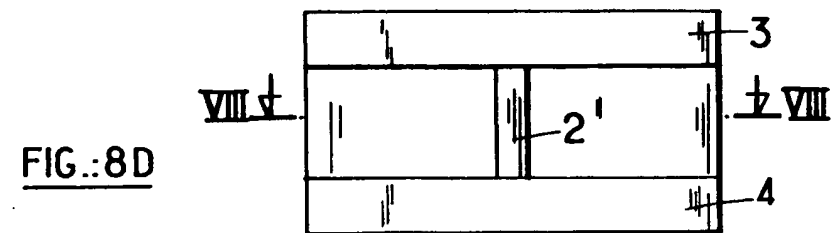
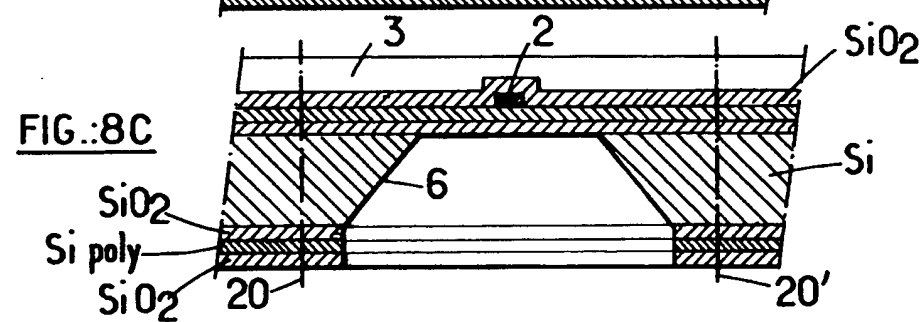
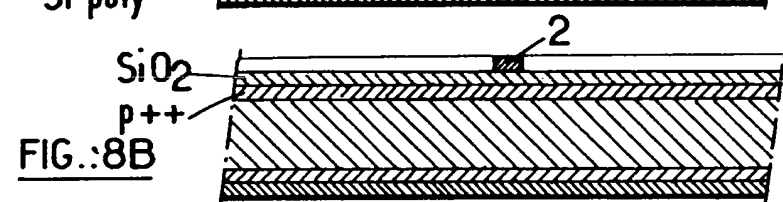
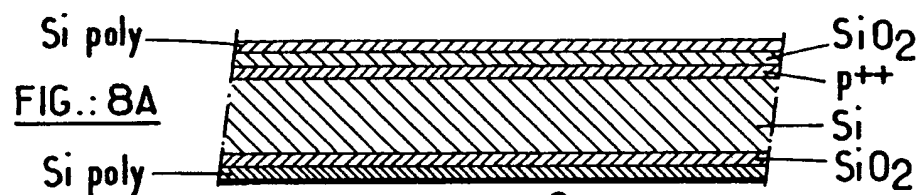
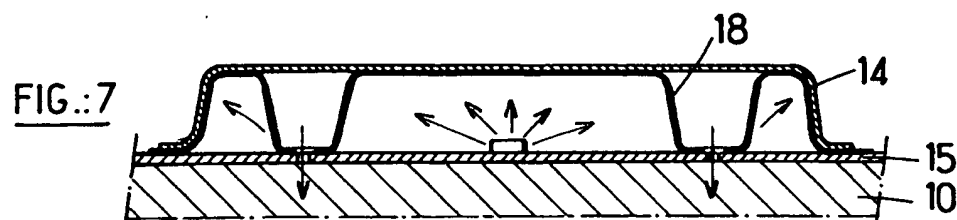
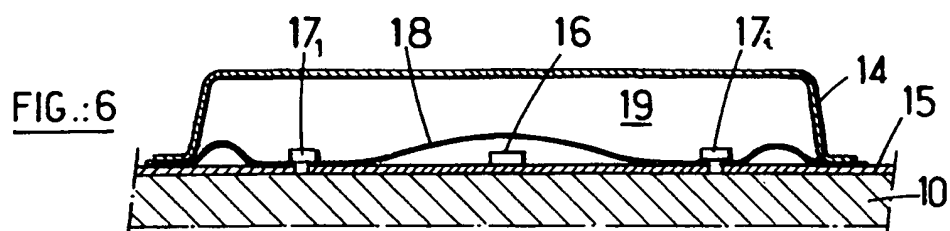


FIG.:9A

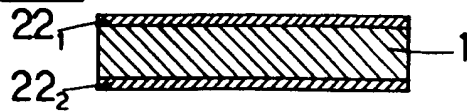


FIG.:9B

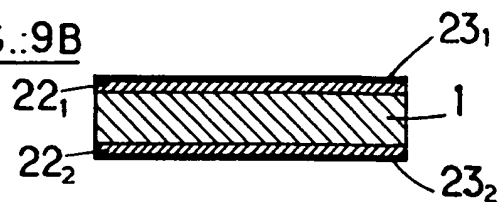


FIG.:9C

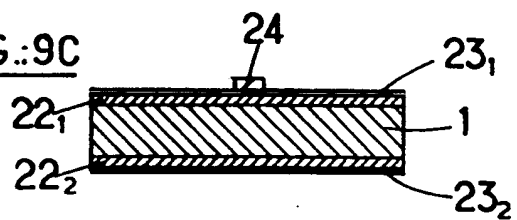


FIG.:9D

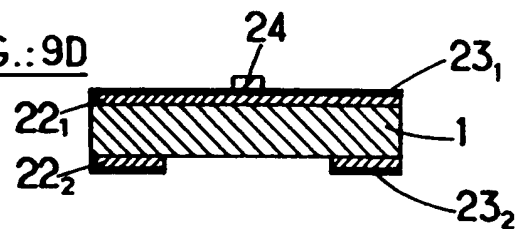
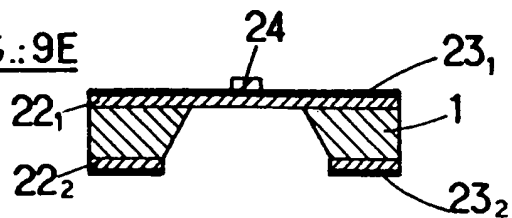


FIG.:9E



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02101

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 F15C5/00 A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 F15C A61M F16K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 513 879 A (DRUG DELIVERY SYSTEMS INC) 19 November 1992 see abstract; figure 2 ---	1, 16
A	WO 94 21314 A (ECOLE POLYTECH) 29 September 1994 see abstract ---	1, 16
A	US 5 186 001 A (MUNTZ ERIC P ET AL) 16 February 1993 see column 3, line 49 - line 59; figure 2 ---	1
A	US 3 184 097 A (KILMER EARL E. ET AL) 18 May 1965 see column 2, line 58 - column 3, line 35; figures 1, 2 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 1998

Date of mailing of the international search report

18/03/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Christensen, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02101

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0513879 A	19-11-92	US 4622031 A	11-11-86
		AU 580585 B	19-01-89
		AU 3935285 A	02-05-86
		BR 8504939 A	22-07-86
		CA 1226777 A	15-09-87
		DE 3587518 A	16-09-93
		DE 3587518 T	02-12-93
		EP 0178601 A	23-04-86
		EP 0197937 A	22-10-86
		JP 1828721 C	15-03-94
		JP 61100264 A	19-05-86
		KR 9400071 B	05-01-94
		WO 8602277 A	24-04-86
		US 4856188 A	15-08-89
		US 5605536 A	25-02-97
		US 5653682 A	05-08-97
		US 5651768 A	29-07-97
		US 5167617 A	01-12-92
		US 5591123 A	07-01-97
		US 5224928 A	06-07-93
		US 4713050 A	15-12-87
		US 5358483 A	25-10-94
WO 9421314 A	29-09-94	US 5366454 A	22-11-94
		AU 6178594 A	11-10-94
		CA 2158266 A	29-09-94
US 5186001 A	16-02-93	US 5367878 A	29-11-94
US 3184097 A	18-05-65	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: e internationale No

PCT/FR 97/02101

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 F15C5/00 A61M37/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 F15C A61M F16K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 513 879 A (DRUG DELIVERY SYSTEMS INC) 19 novembre 1992 voir abrégé; figure 2 ---	1, 16
A	WO 94 21314 A (ECOLE POLYTECH) 29 septembre 1994 voir abrégé ---	1, 16
A	US 5 186 001 A (MUNTZ ERIC P ET AL) 16 février 1993 voir colonne 3, ligne 49 - ligne 59; figure 2 ---	1
A	US 3 184 097 A (KILMER EARL E. ET AL) 18 mai 1965 voir colonne 2, ligne 58 - colonne 3, ligne 35; figures 1, 2 -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/03/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Christensen, J



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dernière Internationale No

PCT/FR 97/02101

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0513879 A	19-11-92	US 4622031 A	11-11-86
		AU 580585 B	19-01-89
		AU 3935285 A	02-05-86
		BR 8504939 A	22-07-86
		CA 1226777 A	15-09-87
		DE 3587518 A	16-09-93
		DE 3587518 T	02-12-93
		EP 0178601 A	23-04-86
		EP 0197937 A	22-10-86
		JP 1828721 C	15-03-94
		JP 61100264 A	19-05-86
		KR 9400071 B	05-01-94
		WO 8602277 A	24-04-86
		US 4856188 A	15-08-89
		US 5605536 A	25-02-97
		US 5653682 A	05-08-97
		US 5651768 A	29-07-97
		US 5167617 A	01-12-92
		US 5591123 A	07-01-97
		US 5224928 A	06-07-93
		US 4713050 A	15-12-87
		US 5358483 A	25-10-94
WO 9421314 A	29-09-94	US 5366454 A	22-11-94
		AU 6178594 A	11-10-94
		CA 2158266 A	29-09-94
US 5186001 A	16-02-93	US 5367878 A	29-11-94
US 3184097 A	18-05-65	AUCUN	